This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problems Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
A61B 5/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/39626

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00340

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Februar 1999 (08.02.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 04 797.5 7. Februar 1998 (07.02.98) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: KARL STORZ GMBH & CO. [DE/DE]; Mittelstrasse 8, D–78532 Tuttlingen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: IRION, Klaus, M. [DE/DE]; Heudorfer Strasse 38, D–78576 Liptingen (DE). ERHARDT, André [DE/DE]; Bergstrasse 59, D–78532 Tuttlingen (DE). STEPP, Herbert [DE/DE]; Richard–Wagner–Strasse 63, D–82152 Planegg (DE). PICHLER, Josef, Peter [DE/DE]; Auerschmiede 5, D–83737 Irschenberg (DE).

(74) Anwalt: MÜNICH, Wilhelm; Münich & Kollegen, Wilhelm–Mayr–Strasse 11, D–80689 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

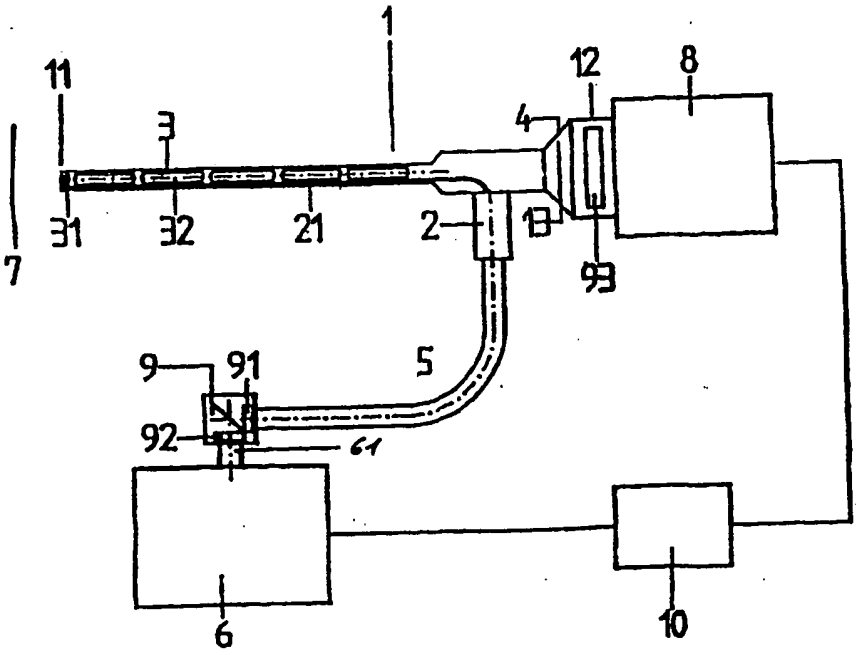
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF TISSUES, ESPECIALLY BY MEANS OF ENDOSCOPY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNGEN ZUR INSBESONDERE ENDOSKOPISCHEN FLUORESZENZDIAGNOSE VON GEWEBE

(57) Abstract

The invention relates to a method and a device for endoscopically performing fluorescence diagnosis of tissues. According to the inventive method, tissue is exposed to an energising light used to provide energy for fluorescence by means of an endoscope. Said light can provide energy for at least two fluorescence modes in the tissue due to its spectral distribution without requiring a change of filters in the path of the energising light. According to the invention, the fluorescent light of the different fluorescence modes can be selectively observed.



(57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein Verfahren und eine Vorrichtung zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe, bei dem das Gewebe zur Anregung von Fluoreszenz über ein Endoskop mit Anregungslicht beaufschlagt wird, das aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel von Filtern im Anregungs–Strahlengang wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann, und bei dem das Fluoreszenzlicht der unterschiedlichen Fluoreszenzmodi selektiv beobachtbar ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren und Vorrichtungen zur insbesondere endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe

BESCHREIBUNG

Technisches Gebiet

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur insbesondere endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe sowie Vorrichtungen zur Durchführung von Fluoreszenzdiagnosen. Derartige Vorrichtungen werden auch als photodynamische Diagnose-Systeme (PDD-Systeme) bezeichnet.

Diese Verfahren bzw. Vorrichtungen dienen zur „in vivo-Diagnose" mittels einer durch einen körpereigenen oder körperfremden Photosensibilisator lichtinduzierten Reaktion in biologischem Gewebe; insbesondere können derartige Verfahren und Vorrichtungen zur Tumor(früh)diagnose und Tumorlokalisation eingesetzt werden.

Grundlagen

Um eine lichtinduzierte Reaktion in biologischen Systemen auszulösen, kann dem Patienten ein Photosensibilisator (auch als Photosensitizer bezeichnet) in einer Konzentration von wenigen mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Typische Photosensibilisatoren weisen ein Hämatoporphyrin-Grundgerüst wie die Substanzen Photofrin und Photosan-3 auf. Ein weiterer in der Urologie und Dermatologie häufig verwendeter Photosensibilisator ist Delta-Aminolävulinsäure (ALA).

Die Hämatoporphyrin-Derivate werden intravenös verabreicht, Delta-Aminolävulinsäure kann hingegen lokal appliziert werden, d.h. sie wird als Lösung beispielsweise in die Harnblase injiziert. Diese Substanzen reichern sich in Tumorgeweben in 2 bis 10-fach erhöhter Konzentration an. Diese selektive Anreicherung im Tumorgewebe stellt die entscheidende Grundlage für die Tumorerkennung durch photodynamische Diagnose und die photodynamische Tumor-Therapie dar.

Zur Diagnose wird das zu untersuchende Gewebe ca. 2-12 Stunden nach Verabreichung des Photosensibilisators mit violettem Licht bestrahlt. Die Photosensibilisator-Stoffe, die im Tumorgewebe in einer erhöhten Konzentration vorliegen, werden durch dieses Licht angeregt und weisen anschließend eine typische Rotfluoreszenz auf, durch die der Tumor lokalisiert werden kann.

Neben der Fluoreszenz – bewirkt durch einen im Gewebe angereicherten Photosensibilisator – kann auch die sogenannte Autofluoreszenz des Gewebes ausgelöst werden, die durch sogenannte Fluorophoren, d.h. körpereigene Fluoreszenzstoffe zustande kommt.

Der biophysikalische Ablauf der lichtinduzierten Reaktion kann wie folgt angenommen werden:

Der im Gewebe eingelagerte Photosensibilisator wird durch die Absorption eines Lichtquants mit definiertem Energiegehalt, das von der jeweiligen Lichtquelle ausgesandt wird, in einen angeregten Zustand überführt. Bei der Bestrahlung mit violettem Licht im Rahmen der photodynamischen Diagnose wird beim Zurückfallen in den Grundzustand Fluoreszenzstrahlung emittiert.

Im Falle der photodynamischen Therapie in Verbindung mit der Bestrahlung mit rotem Licht hoher Leistungsdichte findet der Übergang von der angeregten Form in einen metastabilen Zwischenzustand statt, von dem aus die Energie, die durch Rückgang in den Grundzustand frei wird, auf molekularen Sauerstoff übertragen wird, der diese Energie unter Bildung von angeregtem Singulett-Sauerstoff aufnimmt. Der aggressive Singulett-Sauerstoff zerstört im betreffenden Gewebe durch Photooxidation Zellstrukturen. Diese zellulären Schäden führen zusammen mit einem gleichzeitig eintretenden Zusammenbruch des tumoralen Gefäßsystems zu einer kompletten Tumorzerstörung (phototoxischer Effekt).

Stand der Technik

Ein Verfahren und eine Vorrichtung, von denen bei der Formulierung des Oberbegriffs der unabhängigen Patentansprüche ausgegangen wird, ist aus der WO 97/11636 oder dem Prospekt "Endoworld D-light" der Karl Storz GmbH & Co. bekannt.

PDD-Systeme anderer Gattung sind aus der DE-A-41 33 493 oder der US-A-5,701,903 bekannt. Es ist ferner vorgeschlagen worden, eine endoskopische photodynamische Diagnose und Therapie mit einer Vorrichtung auszuführen, bei der als Lichtquelle ein Laser und insbesondere ein Kryptonionenlaser mit einer Wellenlänge von ca. 410 nm und einer Leistung von mehr als 200 mWatt verwendet wird. Das Licht dieses Lasers wird über einen Quarzlichtleiter mit geringer numerischer Apertur durch ein Endoskop an die zu bestrahlenden Stellen des menschlichen Körpers geleitet.

Auf die vorstehend genannten Druckschriften wird im übrigen zur Erläuterung aller hier nicht näher beschriebenen Einzelheiten ausdrücklich Bezug genommen.

Das in dem vorstehend genannten Prospekt beschriebene „D-light-System" ist insbesondere für den Einsatz mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) als Photosensitizer, also für die induzierte Fluoreszenzanalyse ausgelegt.

Hierzu weist die Vorrichtung ein Beleuchtungssystem mit wenigstens einer Beleuchtungslichtquelle auf, die breitbandig zur Anregung der Fluoreszenz des Photosensitizers dienendes Anregungslicht emittiert. Das Licht wird in den Lichtleiter eines Endoskops eingekoppelt, das ein Objektiv, dessen Objektfeld durch das Anregungslicht beleuchtet wird, und ein Bildübertragungssystem aufweist, das das Bild des Objektivs zum proximalen Ende des Endoskops überträgt. Ferner ist ein Filtersystem vorgesehen, das Anregungsfilter im Lichtweg zwischen dem Beleuchtungssystem und dem zu untersuchenden Gewebe und Beobachtungsfilter in dem von dem Objektiv und dem Bildübertragungssystem gebildeten Beobachtungsstrahlengang aufweist. Die Transmissionseigenschaften des Anregungsfilters sind so gewählt, daß die Spektralverteilung des Anregungslichts dem Fluoreszenzanregungsspektrum des zu untersuchenden Gewebes angepaßt ist. Die Transmissionseigenschaften des Beobachtungsfilters sind so gewählt, daß einerseits das Fluoreszenzlicht nicht von dem an dem Gewebe direkt reflektierten Anregungslicht überstrahlt wird, daß aber andererseits der untersuchte Bereich von der Untersuchungsperson auch aufgrund des direkt reflektierten Anregungslichtes betrachtet werden kann.

Das bekannte PDD-System „D-light" wird sehr erfolgreich in der Urologie, der Neurochirurgie sowie weiteren Bereichen zur photodynamischen Diagnose eingesetzt.

Andererseits ist Lungenkrebs die häufigste krebsbedingte Todesursache. Es ist versucht worden, den Photosensitizer 5-ALA durch Inhalation zu verabreichen. Dies führt nur z.T. zu guten Ergebnissen. Problematisch ist insbesondere die Reproduzierbarkeit dieser Verabreichungsform. Erfindungsgemäß ist nun erkannt worden, daß dieses Problem durch die gleichzeitige Erfassung der Autofluoreszenz behebbar ist.

Nachteilig bei allen Verfahren, bei denen die Fluoreszenz mittels eines Photosensitizers induziert wird, ist weiterhin, daß vorab der oder die Photosensitizer verabreicht werden müssen, der bzw. die erst nach einer gewissen Zeit – zwischen mehreren Minuten und einigen Stunden – wirksam werden, andererseits im Laufe der Untersuchung ausbleichen, und darüber hinaus unter Umständen unverträglich ist.

Deshalb sind Verfahren vorgeschlagen worden, die allein die Autofluoreszenz von Gewebe ausnutzen. Entsprechende Systeme sind beispielsweise in der EP-B-0 512 965, der US-PS 5 507 287, der US-PS 5 413 108 oder der DE-A-196 461 776 beschrieben. Nachteilig ist, daß diese Systeme - obwohl sie relativ aufwendig sind - lediglich den Effekt der Autofluoreszenz zur Diagnose heranziehen und damit häufig ein vergleichsweise kontrastschwaches Bild liefern.

Allen vorstehend genannten Systemen ist gemeinsam, daß die Filtersysteme, die sich im Beleuchtungsstrahlengang bzw. im Beobachtungsstrahlengang befinden, an den Typ der jeweils anzuregenden Fluoreszenz angepaßt sind. Damit ist es erforderlich, die Filter zu wechseln, wenn Fluoreszenz mit einem anderen Photosensitizer angeregt oder zwischen durch einen Photosensitizer induzierter Fluoreszenz oder Autofluoreszenz gewechselt werden soll.

Darstellung der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe anzugeben, das die Ausführung unterschiedlicher Diagnosevorgänge – d.h. von Diagnosevorgängen mit unterschiedlichen Photosensibilisatoren (Photosensitizer) und/oder von induzierter und körpereigener Fluoreszenz – erlaubt; ferner soll die erfindungsgemäße Vorrichtung so beschaffen sind, daß der Aufwand, die Vorrichtung auf unterschiedliche Diagnosevorgänge umzurüsten, im Vergleich zu bekannten Vorrichtungen verringert ist.

Erfindungsgemäße Lösungen dieser Aufgabe sind in den unabhängigen Patentansprüchen angegeben. Weiterbildungen der Erfindung sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

Erfindungsgemäß sind die Transmissionseigenschaften des oder der Anregungsfilter so gewählt, daß das Anregungslicht aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel der Anregungsfilter wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann. Das Licht, das aufgrund der wenigstens zwei unterschiedlichen Fluoreszenzmodi von dem beleuchteten bzw. bestrahlten Gewebe ausgeht, wird selektiv beobachtet:

Beispielsweise ist es möglich, das vom Gewebe ausgehende Licht wellenlängenabhängig zu erfassen; hierbei ist – exemplarisch und nicht abschließend – folgende Vorgehensweise möglich:

1. Zunächst wird das vom Gewebe in einem oder mehreren Wellenlängenbereichen ausgehende Licht – gegebenenfalls unter Einschluß von Autofluoreszenz – erfaßt.

2. Nach Verabreichung eines oder mehrerer Photosensitizer wird erfaßt, wie sich die Emission in dem für die Fluoreszenz dieser Photosensitizer typischen Wellenlängenbereiche ändert.

3. Dabei kann insbesondere die zeitliche Änderung der Emission in diesem Wellenlängenbereich nach Verabreichung des oder der Photosensitizer erfaßt werden.

4. Gegebenenfalls nach Verabreichung weiterer Photosensitizer, die bevorzugt in einem anderen Wellenlängenbereich emittieren und/oder sich in anders beschaffenen Gewebe anreicheren, wird die Emissionsänderung (gegebenenfalls in ihrem zeitlichen Verlauf) und/oder die Emission in den jeweiligen Wellenlängenbereichen erfaßt.

5. Aus den Differenzsignalen zwischen den einzelnen Emissionen und/oder den addierten Signalen in den einzelnen Emissionsbereichen wird der Zustand des jeweils bestrahlten Gewebes ermittelt und insbesondere eine Tumorerkennung durchgeführt.

Anstelle der – nicht notwendigerweise – gleichzeitigen Anregung (wenigstens) zweier durch zwei Photosensitizer angeregten Fluoreszenzmodi können auch (wenigstens) ein durch einen Photosensitizer angeregter Fluoreszenzmodus und (wenigstens) ein Eigenfluoreszenzmodus und/oder wenigstens zwei Eigenfluoreszenzmodi angeregt werden.

Für jeden der anregbaren Fluoreszenzmodi ist bei der im Anspruch 2 angegebenen Alternative für eine Vorrichtung wenigstens ein Beobachtungsfilter vorgesehen, dessen bzw. deren Transmissionseigenschaften dem jeweiligen Fluoreszenzmodus angepaßt sind. Damit können mit der

erfindungsgemäßen Vorrichtung gemäß Anspruch 2 wenigstens zwei Fluoreszenzmodi gleichzeitig angeregt werden. Die den jeweiligen Fluoreszenzmodi zugeordneten Bilder werden durch die geeignet aufgebauten Filter im Beobachtungsstrahlengang getrennt. Die Bilder können beispielsweise in einer Bildverarbeitungsvorrichtung additiv bzw. subtraktiv verarbeitet und/oder mit dem „Normalbild" aufgrund des direkt reflektierten Lichts verglichen werden.

Bei der Alternative gemäß Anspruch 3 sind die Transmissionseigenschaften des gegebenenfalls aus mehreren Filtern bestehenden Beobachtungsfiltersystems so gewählt, daß alle anregbaren Fluoreszenzmodi ohne Filterwechsel simultan – gegebenenfalls in unterschiedlichen bzw. zusätzlichen Erfassungskanälen – beobachtet werden können.

Bei einer Trennung der durch die einzelnen Fluoreszenzmodi erhaltenen Bilder können die Beobachtungsfilter für die einzelnen Fluoreszenzmodi nacheinander in den Beobachtungsstrahlengang eingebracht werden; ferner ist es auch möglich, daß die einzelnen Filter in unterschiedlichen Teil-Strahlengängen angeordnet sind.

Im diesem Fall können die beiden Teilstrahlengänge beispielsweise dadurch gebildet werden, daß die Aufspaltung proximal mittels eines Strahlteilers erfolgt, der insbesondere wellenlängenselektiv sein kann.

Ferner kann das Endoskop ein Stereo-Endoskop sein, bei dem in den Stereo-Kanälen die unterschiedlichen Filter vorgesehen sind.

Im ersten Fall ist es bevorzugt, wenn ein zentraler Umschalter für die Beobachtungsfilter vorgesehen ist, da dann der Arzt nicht durch einen vergleichsweise komplizierten Umschaltvorgang abgelenkt wird.

Der Umschalter kann dabei Bestandteil eines Kommunikationssystems zwischen Endoskop mit Filter-Wechseleinrichtung, der oder den Beleuchtungslichtquellen sowie dem oder den Video-Bildaufnehmern sein.

Im übrigen kann die Vorrichtung in an sich bekannter Weise aufgebaut sein:

So kann das Bildübertragungssystem das Bild des Objektivs optisch – beispielsweise über Relaislinsensysteme oder Abbildungs-Faserbündel – zum proximalen Ende des Endoskops übertragen. Am proximalen Ende kann wenigstens ein Video-Bildaufnehmer vorgesehen sein, der das proximale Bild des Bildübertragungssystems aufnimmt.

Alternativ kann das Bildübertragungssystem wenigstens einen distal angeordneten Video-Bildaufnehmer aufweisen, der das Bild des Objektivs aufnimmt. In diesem Falle erfolgt die Bildübertragung „elektrisch", d.h. durch die Übertragung der Signale des wenigstens einen Bildaufnehmers.

Bevorzugt ist es in jedem Falle, wenn die Vorrichtung auch zu herkömmlichen, d.h. nicht Fluoreszenz-gestützten Diagnose- bzw. Behandlungsvorgängen verwendet werden kann. Hierfür ist es von Vorteil, wenn zumindest die Beobachtungsfilter aus dem Beobachtungsstrahlengang entfernbar sind.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung haben die Beobachtungsfilter eine derartige optische Wirkung, daß sie die chromatische Aberration des Beobachtungsstrahlengangs korrigieren.

Kurze Beschreibung der Zeichnung

Die Erfindung wird nachstehend anhand eines Ausführungsbeispiels unter Bezugnahme auf die Zeichnung näher beschrieben, in der zeigen:

Fig. 1 schematisch eine erfindungsgemäße Vorrichtung für endoskopische Anwendungen.

Darstellung eines Ausführungsbeispiels

Fig. 1 zeigt schematisch den Aufbau einer erfindungsgemäßen Vorrichtung für endoskopische Anwendungen. Der Grundaufbau ist aus der WO 97/11636 bekannt, auf die bezüglich der Erläuterung aller hier nicht näher beschriebenen Einzelheiten ausdrücklich Bezug genommen wird. Bei anderen Anwendungen, wie mikroskopischen Anwendungen, ist der Aufbau entsprechend abzuändern.

Mit 1 ist ein Endoskop bezeichnet, das ein starres oder ein flexibles Endoskop sein kann. Das Endoskop 1 weist – in bekannter Weise – einen Lichtleiteranschluß 2, einen länglichen Teil 3, der in einen (nicht dargestellten) menschlichen oder tierischen Körper einführbar ist, und (bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel) ein Okular 4 auf.

Der Lichtleiteranschluß 2 des Endoskops 1 ist über ein Lichtleitkabel 5 mit einer Lichtquelle 6 verbundenen, die beispielsweise eine Xenon-Entladungslampe aufweisen kann. Ein z.B. aus einem Faserbündel bestehender Lichtleiter 21 in dem Endoskop 1 leitet das in den Lichtleiteranschluß 2 eingekoppelte Licht der Lichtquelle 6 zum distalen Ende 11 des Endoskops 1. Das aus dem distalen Ende 11 austretende Licht beleuchtet einen zu untersuchenden und gegebenenfalls zu therapierenden Gewebebereich 7.

Das von dem Gewebebereich 7 kommende Licht tritt in ein nur schematisch dargestelltes Objektiv 31 am distalen Ende 11 des Endoskops 1 ein. Das in der (nicht näher bezeichneten) Bildebene des Objektivs 31 entstehende Bild wird durch einen Bildweiterleiter 32 zum proximalen Ende 12 des Endoskops 1 geleitet. In der Ebene 13 entsteht dann ein – gegebenenfalls vergrößertes oder verkleinertes – Bild des Gewebebereichs 7.

Bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel weist der Bildweiterleiter 32 eine Mehrzahl von Relaislinsensystemen auf, von denen jedes eine 1:1-Abbildung ausführt und aus sog. Stablinsen-Systemen besteht, wie dies für starre Endoskope bekannt ist. Alternativ kann der Bildweiterleiter 32 ein Faser-Abbildungssystem aufweisen, wie dies bei flexiblen Endoskopen üblich ist.

Bei einer weiteren, in Fig. 1 nicht dargestellten Alternative kann in der Bildebene des Objektivs 31 ein Video-Bildaufnehmer angeordnet sein, so daß auf eine optische Bildübertragung vom distalen zum proximalen Ende verzichtet werden kann.

Das – bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel – in der proximalen Bildebene 13 erzeugte Bild des Gewebebereichs 7 kann durch das Okular 4 mit dem Auge betrachtet werden. Soweit ist der Grundaufbau beispielsweise durch das System D-Light der Karl Storz GmbH & Co., Tuttlingen, Deutschland, beschrieben in Endo World 17/1-D 1997 bekannt, auf das im übrigen zur Erläuterung aller hier nicht näher beschriebenen Begriffe und Einzelheiten ausdrücklich Bezug genommen wird.

Bei dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel ist an das Okular 4 ein Filtergehäuse 12 angeflanscht, an dem wiederum eine Videokamera 8 angebracht ist. Die Videokamera 8 verfügt über einen oder mehrere Bildaufnehmer, bei denen es sich insbesondere um CCD-Bildaufnehmer handeln kann.

Anstelle eines Okulars können auch ein oder mehrere Bildaufnehmer direkt in der Bildebene 13 oder über Zwischenabbildungen konjugiert zur Bildebene 13 angeordnet sein, wie dies ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt ist. Weiterhin kann das Bild über einen Strahlteiler zusätzlich zur Betrachtung mit dem Auge gleichzeitig mit der Videokamera 8 aufgenommen werden.

Zur Durchführung photoynamischer Diagnosen sind – wie bereits ausgeführt – in dem von den Elementen 6, 5, 2 und 21 gebildeten Beleuchtungsstrahlengang und in dem von den Elementen 31 und 32, 4 und 8 gebildeten Beobachtungsstrahlengang Filtersysteme 91 und 92 bzw. 93 eingebracht:

Hierzu ist bei dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel an dem Licht-Ausgangsanschluß 61 der Lichtquelle 6 ein Filtergehäuse 9 angebracht, an dem wiederum das Lichtleitkabel 5 angeflanscht ist. Das Filtersystem 9 weist einen thermostabilen Interferenzfilter 91 und einen thermostabilen Wärmeschutzfilter 92 auf, der im wesentlichen die Wärmebeaufschlagung des Interferenzfilters 91 reduzieren soll.

In dem Filtergehäuse 12 zwischen Okular 4 und Videokamera 8 ist ein Filter 93 angebracht. Der Filter 93 kann insbesondere Bestandteil eines Filterwechslers, wie eines Filterrades sein. Das Filterrad kann dabei motorisch ansteuerbar sind und/oder über einen Geber verfügen, der

die Stellung des Filterrades an die nachstehend noch näher beschriebene Einheit 10 übermittelt.

Ausdrücklich soll darauf hingewiesen werden, daß die dargestellte Anordnung der Filter 91 und 92 in dem Beleuchtungsstrahlengang und des Filters 93 in dem Beobachtungsstrahlengang eine – wenn auch bevorzugte – Möglichkeit darstellt, wobei auch andere Anordnungen an anderen Stellen möglich sind.

Die Belichtungseinstellung der Videokamera 8 und die Lichtabgabe der Lichtquelle 6 werden von der bereits genannten Steuer- und Auswerteeinheit 10 gesteuert, die weiterhin auch eine Bildverarbeitungseinheit aufweisen kann.

Ferner kann die Steuer- und Auswerteeinheit 10 eine Blitz-Lichtquelle in der Lichtquelle 6 mit der Lichtintegrationsphase eines oder mehrerer CCD-Chips in der Videokamera 8 synchronisieren. Ferner kann die Steuer- und Auswerteeinheit 10 die von der Lichtquelle 6 abgegebene Lichtleistung und/oder die Belichtungseinstellung der Videokamera regeln.

An der Steuer- und Auswerteeinheit 10 liegt ferner das Ausgangssignal der Videokamera 8 an. Die Bildverarbeitungseinheit in der Auswerteeinheit kann das Ausgangssignal der Videokamera in der in Ansprüchen und nachstehend noch exemplarisch beschriebenen Weise weiterverarbeiten und das direkte und/oder bildverarbeitete Ausgangssignal auf (wenigstens) einem – in Fig. 1 nicht weiter dargestellten – Monitor darstellen. Selbstverständlich kann das unmittelbar von der Videokamera abgegebene und/ oder das bildverarbeitete Ausgangssignal auch z.B. mittels eines Videorecorders gespeichert werden und/oder in einer Bild-

datenbank abgelegt oder in sonstiger Weise mittels elektronischer Datenverarbeitung weiterverarbeitet werden.

Bei Verwendung eines oder mehrerer Photosensibilisatoren (bzw. Photosensitizers) geht von dem Gewebebereich 7 sowohl reflektiertes Beleuchtungslicht als auch Fluoreszenzlicht aus, das durch die von dem Photosensibilisator lichtinduzierte Reaktion und/oder durch Eigenfluoreszenz in biologischen Systemen hervorgerufen wird. Um den vergleichen mit dem reflektierten Licht geringen Anteil an Fluoreszenzlicht nachweisen und insbesondere bei einer nach folgenden Bildverarbeitung sicher von dem "Nicht-Fluoreszenzlicht" trennen zu können, ist eine geeignet gewählte Transmissionscharakteristik des Beleuchtungs- und des Beobachtungsstrahlengangs erforderlich, also quasi eine optische Bild-Vorverarbeitung:

Zur Einstellung der Transmissionscharakteristik während der photodynamischen Diagnose dienen die in den Strahlengang einbringbaren Filter 91 und 93. Da die Filter beispielsweise durch Ausschwenken aus den Strahlengängen wieder entfernt werden können, ist auch eine normale Beobachtung des Gewebebereichs 7 möglich, ohne daß es beispielsweise zu einer Farbverfälschung kommen würde.

Nachfolgend soll die Charakteristik der Filter 91 und 93 exemplarisch für den Fall erläutert werden, daß Delta-Aminolävulinsäure als Photosensibilisator verwendet wird. Bei Verwendung anderer Photosensibilisatoren ist die Filtercharakteristik entsprechend anzupassen.

Ausgangspunkt für die Festlegung der Filtercharkteristiken ist die Überlegung, das Spektrum einer inkohärenten Lichtquelle so auszugestalten, daß neben einer Weißlichtendoskopie beispielsweise eine Autofluores-

zenzendoskopie und eine Photosensitizerfluoreszenz-gestützte Endoskopie mit einem weitgehend optimalen Ergebnis für die Gewebedifferenzierung möglich ist.

Die endoskopische Bilddarstellung soll im Autofluoreszenzmodus möglichst kontrastreich sein und die Farbwiedergabe dem eines Weißlichtbildes nahekommen. Außerdem soll die Aussagen einer eventuellen Photosensitizerfluoreszenz mit der Autofluoreszenz kombiniert werden und somit zu einem besseren Ergebnis bei der Gewebecharakterisierung führen.

Erfindungsgemäß werden für die Anregung von wenigstens zwei Fluoreszenzmodi, beispielsweise einer Autofluoreszenz und zumindest einer Photosensitizer-Fluoreszenz ein und derselbe Anregungsfilter 91 verwendet. Weiterhin werden höchstens zwei unterschiedliche Beobachtungsfilter 93 im Beobachtungssystem verwendet.

Für den Autofluoreszenzmodus besitzen die Filter 91 und 93 folgende Eigenschaften:

signifikante Überlappung der Filterkurven beider Filter nur im Bereich 455-465 nm

Transmission des Anregungsfilters 91:

$T(395\text{-}445nm) > 70\ \%$

insbesondere $> 94\ \%$

$T(460\text{-}480nm) > 0{,}1\%$

$1\% > T(540\text{-}700nm) > 0{,}05\%$

Transmission des Beobachtungsfilters 93

T(395-445nm) < 2 %

T(470-660nm) > 70%

Das Beobachtungsfilter 93 weist zwischen 445 nm und 470 nm einen steilen Anstieg auf. Das Anregungsfilter kann im Bereich zwischen zwischen 465 nm und 485 nm einen „Ausläufer" aufweisen, der zusammen mit dem steilen Abfall zwischen 445-447 nm und 460 nm zu einer signifikanten Überlappung der Filterkurven in diesem Bereich führt.

Wird anstelle oder zusätzlich zu ALA-5 ein anderer Photosensitizer, wie beispielsweise Protoporphyrin IX eingesetzt, sind die Filtercharakteristiken entsprechend anzupassen.

Bevorzugt ist es weiterhin, wenn sowohl für das Anregungsfilter 91 im Beleuchtungsstrahlengang als auch für das Fluoreszenzbeobachtungsfilter 93 sogenannte Filterschalter vorhanden sind, die eine synchrone Umschaltung von einem "Master", beispielsweise der Einheit 10 aus gewährleisten. Gleichzeitig wird bevorzugt auch die Farbgewichtung bzw. der Farbabgleich der Videokamera umgeschaltet.

Für die einzelnen Modi werden jeweils die korrespondierenden Filter in den Beobachtungs- und gegebenenfalls in den Beleuchtungsstrahlengang eingeschwenkt. Diese Filterwechsel werden entweder elektronisch gesteuert oder manuell synchron durchgeführt werden.

Um der Untersuchungsperson die Diagnose zu erleichtern, werden die Informationen der unterschiedlichen Modi bevorzugt in einem einzigen Bild vereinigt.

Bei der 5-ALA/PPIX-Fluoreszenz ist es möglich das Fluoreszenzbeobachtungsfilter auch bei Weißlichtbeobachtung auf dem Endoskopokular 4 zu belassen, da die Blauanregung nur im Bereich bis ca. 430nm erfolgt. Bei der Autofluoreszenz hingegen wird nahezu der gesamte blaue Spektralanteil geblockt, so daß bei einer Weißlichtbeobachtung mit Beobachtungsfilter keine natürliche Farbwiedergabe erfolgt. Ein Umschalten über einen Filterswitcher ist somit von Vorteil.

Vorstehend ist die Erfindung exemplarisch beschrieben worden; selbstverständlich sind auch die folgenden Merkmale realisierbar:

Anstelle des in Fig. 1 dargestellten Endoskops kann ein Stereoendoskop mit einem Lichtzuleitungssystem und mit zwei getrennten Beobachtungskanälen eingesetzt werden. Im ersten Kanal kann das Autofluoreszenz-Beobachtungsfilter integriert sein, im zweiten Kanal kann das 5-ALA-PPIX-Beobachtungsfilter integriert sein.

Durch die Aufnahme zweier unterschiedlicher Fluoreszenzsignale (z.B. NADH und FLAVIN (FAD) in unterschiedlichen Wellenlängenbereichen kann eine verbesserte Aussage über den Gewebestatus GESUND/ TUMORRAND/TUMOR durch unterschiedliche Fluoreszenzsignale der beiden Kanäle erhalten werden.

Ein vom Endoskop 1 abkoppelbares Filtergahäuse 12 ermöglicht es, daß das Endoskop als Standardweißlicht-Endoskop eingesetzt werden kann.

Das Beobachtungsfilter 93 kann als Linse ausgeführt werden, mit der die chromatische Abberation des endoskopischen Übertragungssystems korrigiert wird.

Durch die getrennte Feineinstellung des Hintergrundlichts z.B. im blauen Spektralbereich über ein zweite Lichtquelle, deren Licht über einen Strahleinkoppler in den Lichtzuführungskanal eingekoppelt wird, wird es möglich, zusätzliche Untersuchungen durchzuführen:

Beispielsweise ist es durch die Einkopplung von Licht einer Wellenlänge von unter 370 nm (z.B. 355nm) möglich, NADH-Fluoreszenz anzuregen.

Besonders bevorzugt ist es weiterhin, eine Fokussiereinrichtung in der Lichtquelle 6 oder im Lichtzuführkanal 5 bzw. 21 vorzusehen, mit der der Austrittswinkel des auf das Objektfeld 7 des Objektivs 31 abgestrahlten Lichts variiert werden kann, so daß bei der Betrachtung ein- und desselben Objekts weniger oder mehr diffuses Anregungslicht zur Abstrahlung kommt bzw. die Beleuchtung aus unterschiedlichen Richtungen erfolgt:

Dies hat den Vorteil, daß einstrahlungsbedingte Artefakte, die z.B. durch Schattenbildung verursacht werden, erkannt und nicht als Gewebeanomali interpretiert werden. Desgleichen kann bei Betrachtung des gleichen Objekts die Polarisation des Lichts über ein Polarisationsfilter variiert werden, um so ebenfalls einstrahlungsbedingte Artefakte zu erkennen. Es ist von Vorteil, wenn die Variation des Abstrahlwinkels bzw. der Polarisation synchron zur Videobildfrequenz erfolgt, so daß z.B. über eine on-line Bildverarbeitung- bzw. Bildauswertung die Reflexionsunterschiede bzw. die (Auto-)Fluoreszenzunterschiede beim gleichen Objekt erfaßt werden können.

Dieser Gedanke kann in geeigneter Weise auch mit einem Stereoendoskop realisert werden. Die Lichteinstrahlung wäre für beide Beobachtungskanäle bereits unterschiedlich.

Weiterhin kann bei einer Videobeobachtung das RGB-Signal unterschiedlich bewertet bzw. ausgewertet werden:

So ist es möglich, den Blauanteil zu überhöhen, so daß das nicht durch Fluoreszenzstrahlung hervorgerufene Bild deutlich hervortritt. Die Autofluoreszenz tritt bevorzugt im Grünkanal auf, während die medikamenteninduzierte Fluoreszenz im Rotkanal auftritt.

Die vorstehende Beschreibung von Ausführungsbeispielen, die sich auf die Verwendung von Delta-Aminolävulinsäure als Photosensibilisator bezieht, beschränkt den den Ansprüchen und der Beschreibung entnehmbaren allgemeinen Erfindungsgedanken nicht.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose von Gewebe, bei dem das Gewebe zur Anregung von Fluoreszenz über ein Endoskop mit Anregungslicht beaufschlagt wird, das aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel von Filtern im Anregungs-Strahlengang wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann, und
 bei dem das Fluoreszenzlicht der unterschiedlichen Fluoreszenzmodi selektiv beobachtbar ist.

2. Vorrichtung zur Fluoreszenzdiagnose von Gewebe, mit
 einer lichtzuführenden Einheit, die
 - ein Beleuchtungssystem (6), das wenigstens eine Beleuchtungslichtquelle aufweist, die breitbandig zur Anregung von Fluoreszenz dienendes Anregungslicht emittiert, und
 - ein lichtleitendes System (5, 21) aufweist, in das zur Beleuchtung des zu untersuchenden Gewebes (7) das Licht der wenigstens einen Beleuchtungslichtquelle eingekoppelt wird, und das insbesondere Bestandteil eines Endoskops (1) sein kann,

 einer bildgebenden Einheit, die
 - ein Objektiv (31) aufweist, dessen Objektfeld durch das Anregungslicht beleuchtet wird,

 und ein Filtersystem (91, 92, 93) aufweist, das
 - in der lichtzuführenden Einheit ein Anregungsfiltersystem, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß die Spek-

tralverteilung des Anregungslichts dem Fluoreszenzanregungsspektrum des zu untersuchenden Gewebes angepaßt ist, und

- in der bildgebenden Einheit ein Beobachtungsfiltersystem aufweist, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß das Fluoreszenzlicht nicht von dem an dem Gewebe direkt reflektierten Anregungslicht überstrahlt wird,

dadurch **gekennzeichnet**, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems (91) so gewählt sind, daß das Anregungslicht aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel des Anregungsfiltersystems wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann, und

daß für jeden der anregbaren Fluoreszenzmodi wenigstens ein Beobachtungsfiltersystem (93) vorgesehen ist, dessen Transmissionseigenschaften dem jeweiligen Fluoreszenzmodus angepaßt sind.

3. Vorrichtung zur Fluoreszenzdiagnose von Gewebe, mit

einer lichtzuführenden Einheit, die

- ein Beleuchtungssystem, das wenigstens eine Beleuchtungslichtquelle (6) aufweist, die breitbandig zur Anregung von Fluoreszenz dienendes Anregungslicht emittiert, und
- ein lichtleitendes System (5, 21) aufweist, in das zur Beleuchtung des zu untersuchenden Gewebes (7) das Licht der wenigstens einen Beleuchtungslichtquelle eingekoppelt wird, und das insbesondere Bestandteil eines Endoskops (1) sein kann,

einer bildgebenden Einheit, die

- ein Objektiv (31) aufweist, dessen Objektfeld durch das Anregungslicht beleuchtet wird,

und einem Filtersystem (91,92,93), das

- in der lichtzuführenden Einheit ein Anregungsfiltersystem, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß die Spek-

tralverteilung des Anregungslichts dem Fluoreszenzanregungsspektrum des zu untersuchenden Gewebes angepaßt ist, und

- in der bildgebenden Einheit ein Beobachtungsfiltersystem aufweist, dessen Transmissionseigenschaften so gewählt sind, daß das Fluoreszenzlicht nicht von dem an dem Gewebe direkt reflektierten Anregungslicht überstrahlt wird,

dadurch **gekennzeichnet**, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems (91) so gewählt sind, daß das Anregungslicht aufgrund seiner Spektralverteilung ohne Wechsel der Anregungsfilter wenigstens zwei unterschiedliche Fluoreszenzmodi im Gewebe anregen kann, und
daß für alle anregbaren Fluoreszenzmodi ein gemeinsames Beobachtungsfiltersystem (93) vorgesehen ist, dessen Transmissionseigenschaften den angeregten Fluoreszenzmodi angepaßt sind.

4. Vorrichtung nach Anspruch 2 oder 3,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß wenigstens zwei Fluoreszenzmodi anregbar sind, von denen einer durch einen Photosensitizer induziert wird, und der andere die Eigenfluoreszenz des Gewebes ist.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Transmissionseigenschaften des Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß wenigstens zwei Fluoreszenzmodi anregbar sind, die durch unterschiedliche Photosensitizer induziert werden.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 5,
dadurch **gekennzeichn t**, daß die Transmissionseigenschaften des

Anregungsfiltersystems so gewählt sind, daß wenigstens zwei unterschiedliche Eigenfluoreszenzmodi anregbar sind.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 6,
dadurch **gekennzeichnet**, daß zur endoskopischen Fluoreszenzdiagnose die bildgebende Einheit ein Bildübertragungssystem aufweist, das das Bild des Objektivs zum proximalen Ende des Endoskops überträgt.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Bildübertragungssystem ein Bildweiterleitersystem aufweist, das das Bild des Objektivs optisch zum proximalen Ende des Endoskops überträgt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8,
dadurch **gekennzeichnet**, daß am proximalen Ende wenigstens ein Video-Bildaufnehmer vorgesehen ist, der das proximale Bild des Bildübertragungssystems aufnimmt.

10. Vorrichtung nach Anspruch 7,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Bildübertragungssystem wenigstens einen distal angeordneten Video-Bildaufnehmer aufweist, der das Bild des Objektivs aufnimmt.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 oder 4 bis 10,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Beobachtungsfiltersysteme für die einzelnen Flureszenzmodi nacheinander in die bildgebende Einheit einbringbar sind.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11,
dadurch **gekennzeichnet**, daß ein zentraler Umschalter für die Beobachtungsfiltersysteme vorgesehen ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12,
dadurch **gekennzeichnet,** daß der Umschalter Bestandteil eines Kommunikationssystems ist, das Informationen bzw. Steuersignale zwischen einer Einstelleinheit für die Filtersysteme, der wenigstens einen Beleuchtungslichtquelle und dem wenigstens einen Video-Bildaufnehmer übermittelt.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Steuersignale den Modus des oder der Video-Bildaufnehmer, wie die Belichtungszeit, die Farbgewichtung etc. einstellen.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14,
dadurch **gekennzeichnet**, daß für den Video-Bildaufnehmer eine Steuereinheit mit einem Speicher vorgesehen ist, die eine Wiederherstellung einer zuvor gespeicherten Einstellung für den jeweils gewählten Fluoreszenzmodus erlaubt.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 15,
dadurch **gekennzeichnet**, daß der zentrale Umschalter am Endoskop angebracht ist.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 15,
dadurch **gekennzeichnet**, daß der zentrale Umschalter an einem Filterrad angebracht ist.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 17, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Beobachtungsstrahlengang der bildgebenden Einheit in wenigstens zwei Teilstrahlengänge aufgespalten ist, in denen unterschiedliche Beobachtungsfiltersysteme vorgesehen sind.

19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Aufspaltung proximal mittels eines Strahlteilers erfolgt.

20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Strahlteiler ein wellenlängenselektives Element oder ein Polarisationsteiler ist.

21. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Endoskop ein Stereo-Endoskop ist, bei dem in den Stereo-Kanälen unterschiedliche Filter vorgesehen sind.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 21, dadurch **gekennzeichnet**, daß zumindest die Beobachtungsfiltersysteme aus der bildgebenden Einheit entfernbar sind.

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 22, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Anregungsfiltersystem aus dem Beleuchtungsstrahlengang entfernbar ist.

24. Vorrichtung nach Anspruch 23, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Beleuchtungslichtquelle nach

Entfernen des Anregungsfiltersystems die Aufnahme eines üblichen Bildes und insbesondere eines endoskopischen Bildes erlaubt.

25. Vorrichtung nach Anspruch 24 oder 25,
dadurch **gekennzeichnet**, daß anstelle des Anregungsfiltersystems in den Beleuchtungsstrahlengang ein Filtersystem eingebracht werden kann, das eine visuelle Beobachtung des Gewebes bei weitgehend natürlichem Farbeindruck ohne Ausbleichen des Photosensitizers erlaubt.

26. Vorrichtung nach Anspruch 25,
dadurch **gekennzeichnet**, daß dieses Filtersystem eine weitgehend ähnliche Transmissionscharakteristik wie das Beobachtungsfiltersystem aufweist.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 26,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Lichtmenge, die auf das Objektfeld des Objektivs auftrifft, einstellbar ist, ohne daß sich die Farbtemperatur der Lichtquellen ändert.

28. Vorrichtung nach Anspruch 27,
dadurch **gekennzeichnet**, daß zur Einstellung der Lichtmenge ein Abschwächer vorgesehen ist.

29. Vorrichtung nach Anspruch 28,
dadurch **gekennzeichnet**, der Abschwächer ein Gitter bzw. ein Netz ist, das in den Beleuchtungsstrahlengang eingebracht werden kann.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 29,
dadurch **gekennzeichnet**, daß zusätzlich zu der Lichtquelle, die zur

Anregung der Fluoreszenz dient, eine zweite Lichtquelle vorgesehen ist, die das Objektfeld zur visuellen Beobachtung beleuchtet.

31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 30, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Beleuchtungssystem mehrere Lichtquellen aufweist, von denen eine eine breitbandige Lichtquelle mit einem Lampensystem ist, und eine weitere wenigstens ein Lasersystem aufweist.

32. Vorrichtung nach Anspruch 31, dadurch **gekennzeichnet**, daß alle Lichtquellen des Beleuchtungssystems in die lichtzuführende Einheit eingekoppelt werden.

33. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 32, dadurch **gekennzeichnet**, daß der Reintransmissionsgrad des aus lichtzuführender Einheit und aus bildgebender Einheit bestehenden Gesamtsystems nur in einem Wellenlängenbereich von maximal 50 nm einen spektralen Transmissionsgrad von mehr als 5% aufweist und ansonsten in sichtbaren Wellenlängenbereich kleiner als 5% ist.

34. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 32, dadurch **gekennzeichnet**, daß der spektrale Reintransmissionsgrad $Ti_l(\lambda)$ der lichtzuführenden Einheit erste Durchlaßbereiche, die dem Fluoreszenzanregungsspektrum des bzw. der Photosensitizers bzw. der Autofluoreszenz des Gewebes angepaßt sind, und einen zweiten Durchlaßbereich aufweist, dessen Wellenlänge zwischen den Wellenlängen des Fluoreszenzanregungsspektrums und den Wellenlängen des Fluoreszenzspektrums liegt, und
daß der spektrale Reintransmissionsgrad $Tb(\lambda)$ der bildgebenden Einheit einen ersten Durchlaßbereich, der dem Fluoreszenzspek-

trum des bzw. der Photosensitizer bzw. des Gewebes angepaßt ist, und einen zweiten Durchlaßbereich aufweist, der im gleichen Wellenlängenbereich wie der zweite Durchlaßbereich der lichtzuführenden Einheit liegt, und
daß der Reintransmissionsgrad des aus lichtzuführender Einheit und aus bildgebender Einheit bestehenden Gesamtsystems nur in dem zweiten Durchlaßbereich einen spektralen Transmissionsgrad von mehr als 5% aufweist und ansonsten in dem obigen Wellenlängenbereich kleiner als 5% ist.

35. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 34,
dadurch **gekennzeichnet**, daß zur Anregung von durch 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) als Photosensitizer induzierter Fluoreszenz und von Eigenfluoreszenz das Anregungsfiltersystem eine Transmission T als Funktion der Wellenlänge λ hat:

$T(395\text{-}445nm) > 70\%$

$5\% > T(460\text{-}480nm) > 0{,}1\%$

$T(540\text{-}700nm) \sim 0{,}05\%..0{,}1\%$

und daß eine signifikante Überlappung der Transmissionskurven des Anregungsfiltersystems und des Beobachtungsfiltersystems lediglich im Bereich zwischen ca. 455 und ca. 465 nm vorliegt.

36. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 35,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Beobachtungsfilter eine derartige optische Wirkung haben, daß sie die chromatische Aberration des Beobachtungsstrahlengangs korrigieren.

37. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 36,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Transmissionseigenschaften der lichtzuführenden und der bildgebenden Einheit derart eingestellt

sind, daß die Gesamtintensität des induzierten und des Eigen-Fluoreszenzlichtes in der gleichen Größenordnung wie die Gesamtintensität des direkt an dem Gewebebereich reflektierten Anteils des Lichts des Beleuchtungssystems liegt.

38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 37, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Filtersystem in der lichtzuführenden Einheit mindestens zwei in den Strahlengang einbringbare Filter aufweist, von denen ein Filter ein thermostabiles Interferenzfilter und das andere Filter ein thermostabiles Wärmeschutzfilter und insbesondere ein Interferenzfilter ist.

39. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 38, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Trägermaterial der Filter des Filtersystems Quarz oder ein wärmebeständiges Glasmaterial ist.

40. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 39, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Lichtquelle wenigstens eine Gasentladungslampe aufweist.

41. Vorrichtung nach Anspruch 40, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Gasentladungslampe eine Xenon-Gasentladungslampe ist.

42. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 41, dadurch **gekennzeichnet**, daß die lichtzuführende Einheit einen Lichtleiter mit wenigstens einer Faser aufweist, dessen numerische Apertur größer als 0,45 ist.

43. Vorrichtung nach Anspruch 42,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Kernmaterial der Faser aus Quarz und der Mantel aus einem thermostabilen Material besteht.

44. Vorrichtung nach Anspruch 42 oder 43,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Gasentladungslampe des Beleuchtungssystems einen Brennfleck mit einem Durchmesser von weniger als 2mm und einen elliptischen Reflektor aufweist, der eine numerische Apertur für den Lichtaustritt von mehr als 0,45 aufweist.

45. Vorrichtung nach Anspruch 42 oder 43,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Gasentladungslampe des Beleuchtungssystems einen Brennfleck mit einem Durchmesser von weniger als 2mm und einen parabolischen Reflektor sowie als Fokussiereinheit ein Linsensystem mit mindestens einer asphärischen Fläche aufweist.

46. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 45,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Beleuchtungssystem so ausgebildet ist, daß die Anregungswellenlängen durchstimmbar sind.

47. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 46,
dadurch **gekennzeichnet**, daß der Video-Bildaufnehmer wenigstens einen CCD-Bildaufnehmer aufweist.

48. Vorrichtung nach Anspruch 47,
dadurch **gekennzeichnet,** daß die Gasentladungslampe eine periodisch arbeitende Blitzentladungslampe ist, deren Blitzbelichtungsphase eine Steuer- und Auswerteeinheit so steuert, daß die Blitzbe-

lichtung ausschließlich in die Lichtintegrationsphase des CCD-Aufnehmers fällt.

49. Vorrichtung nach Anspruch 48,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Beleuchtungssystem zusätzlich eine kontinuierlich arbeitende Lichtquelle aufweist.

50. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 47 bis 49,
dadurch **gekennzeichnet**, daß der Video-Bildaufnehmer eine variable Belichtungseinstellung aufweist.

51. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 50,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Ausgangssignal der Videoeinheit an ein Bildverarbeitungssystem angelegt ist.

52. Vorrichtung nach Anspruch 51,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Bildverarbeitungssystem wenigstens einen Farbtonbereich im dargestellten Farbbild ausblendet und/oder einen anderen Farbtonbereich stärker als die restlichen wichtet.

53. Vorrichtung nach Anspruch 52,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Bildverarbeitungssystem bei einer RGB-Verarbeitung den Blau- und/oder Grünkanal zur Kontrastanhebung an- und abschaltet.

54. Vorrichtung nach Anspruch 52 oder 53,
dadurch **gekennzeichnet**, daß das Bildverarbeitungssystem den ausgeblendeten Farbtonbereich shutterartig in das dargestellte Farbbild einblendet.

55. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 51 bis 54, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Bildverarbeitungssystem eine HSI-Transformation durchführt.

56. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 51 bis 55, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Bildverarbeitungssystem zur Bestimmung eventueller Tumore den Kontrastwert an einzelnen Stellen des Bildes für die maximale Fluoreszenzwellenlänge berechnet.

57. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 56, dadurch **gekennzeichnet**, daß die lichtzuführende Einheit und die bildgebende Einheit in ein Mikroskop integriert sind.

58. Vorrichtung nach Anspruch 57, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Mikroskop ein Mikroskop für neurochirurgische oder ophthalmologische Untersuchungen ist.

59. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 56, dadurch **gekennzeichnet**, daß die lichtzuführende Einheit und die bildgebende Einheit in ein Endoskop integriert sind.

60. Vorrichtung nach Anspruch 59, dadurch **gekennzeichnet**, daß die aktive lichtdurchlässige Gesamtquerschnittsfläche der lichtzuführenden Einheit 4 mm^2 nicht überschreitet.

61. Vorrichtung nach Anspruch 59 oder 60, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Lichtquelle eine an sich bekannte endoskopische Lichtquelle ist.

62. Vorrichtung nach Anspruch 61,
dadurch **gekennzeichnet**, daß die Leistungsaufnahme der Lichtquelle wenigstens 300 Watt beträgt.

63. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 62,
dadurch **gekennzeichnet**, daß eine Fokussiereinrichtung in der Lichtquelle oder im Lichtzuführkanal vorgesehen ist, die den Austrittswinkel des abgestrahlten Lichts variiert.

64. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 63,
dadurch **gekennzeichnet**, daß der Polarisationszustand des Beleuchtungslichtes variierbar ist.

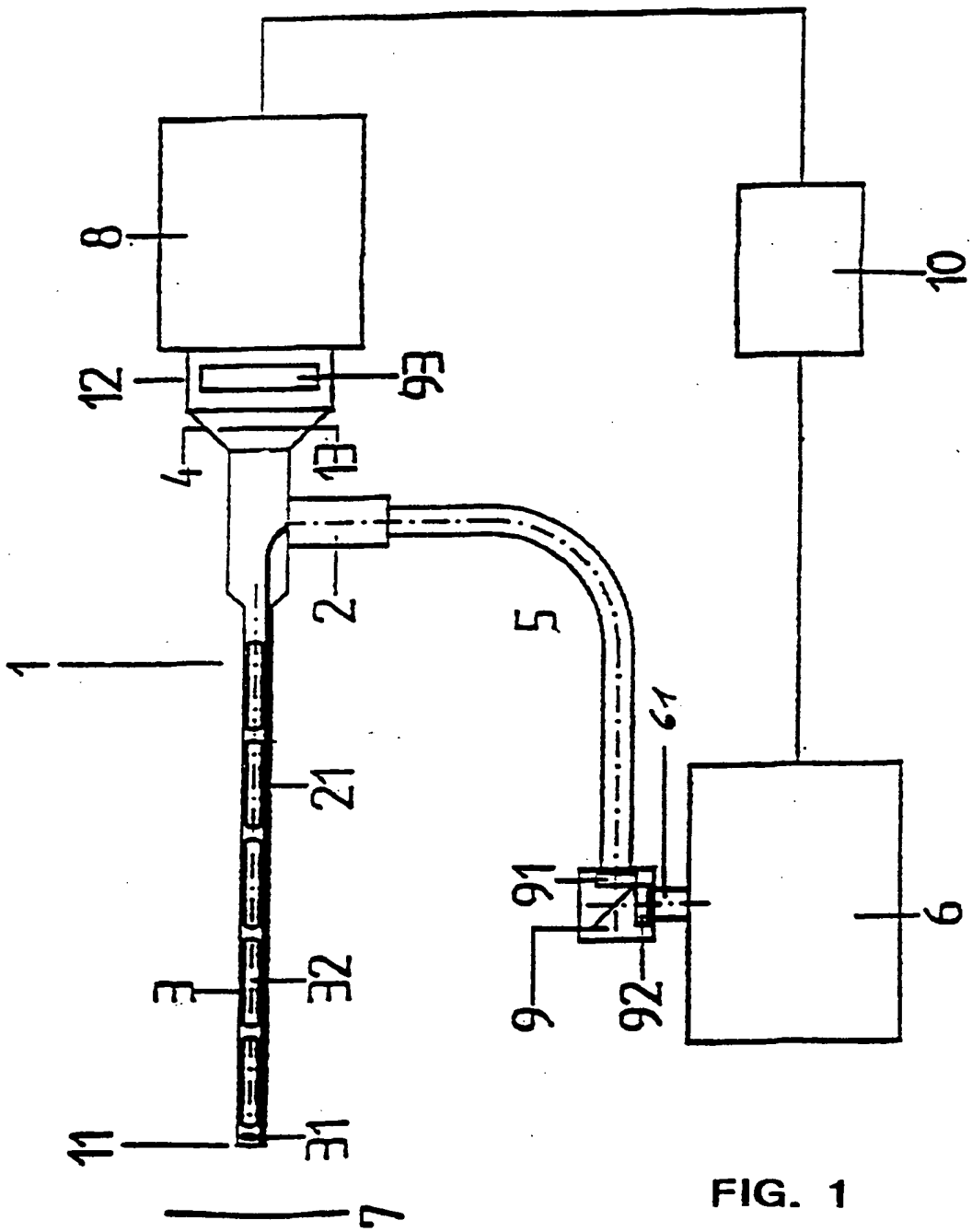


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

rnational Application No
PCT/DE 99/00340

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 11636 A (STORZ KARL GMBH & CO ;IRION KLAUS (DE); BAUMGARTNER REINHOLD (DE);) 3 April 1997 cited in the application see page 7, paragraph 2 - page 10, paragraph 2 see page 12, paragraph 1 - page 15, paragraph 2	3-10, 22-24, 27,28, 33-35, 38-62
Y	see page 22, paragraph 2 - page 27, paragraph 2; claims; figures ---	2
Y	US 5 413 108 A (ALFANO ROBERT R) 9 May 1995 see column 4, line 15 - column 5, line 31; figures --- -/--	2

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 June 1999	23/06/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Manschot, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/DE 99/00340

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 512 965 A (XILLIX TECHNOLOGIES CORP) 11 November 1992 see column 4, line 41 - column 5, line 28; claims; figures	2,3, 27-32
A	DE 196 12 536 A (FREITAG LUTZ DR) 2 October 1997 see the whole document	2,3, 11-17, 27-32

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE 99 /00340

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 1
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Rule 39.1 (iv) PCT: methods for treatment of the human or animal body by surgery

2. [] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/DE 99/00340

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9711636 A	03-04-1997	DE 19548913 A	03-07-1997
		DE 29620732 U	24-04-1997
		EP 0861044 A	02-09-1998
US 5413108 A	09-05-1995	NONE	
EP 0512965 A	11-11-1992	CA 2042075 A	09-11-1992
		US 5507287 A	16-04-1996
		AT 140600 T	15-08-1996
		DE 69212382 D	29-08-1996
		JP 6054792 A	01-03-1992
		US 5769792 A	23-06-1998
DE 19612536 A	02-10-1997	EP 0805348 A	05-11-1997
		JP 10014857 A	20-01-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00340

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 11636 A (STORZ KARL GMBH & CO ;IRION KLAUS (DE); BAUMGARTNER REINHOLD (DE);) 3. April 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 7, Absatz 2 - Seite 10, Absatz 2 siehe Seite 12, Absatz 1 - Seite 15, Absatz 2	3-10, 22-24, 27,28, 33-35, 38-62
Y	siehe Seite 22, Absatz 2 - Seite 27, Absatz 2; Ansprüche; Abbildungen ---	2
Y	US 5 413 108 A (ALFANO ROBERT R) 9. Mai 1995 siehe Spalte 4, Zeile 15 - Spalte 5, Zeile 31; Abbildungen ---	2

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15. Juni 1999	23/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Manschot, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00340

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 512 965 A (XILLIX TECHNOLOGIES CORP) 11. November 1992 siehe Spalte 4, Zeile 41 - Spalte 5, Zeile 28; Ansprüche: Abbildungen	2,3, 27-32
A	DE 196 12 536 A (FREITAG LUTZ DR) 2. Oktober 1997 siehe das ganze Dokument	2,3, 11-17, 27-32

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00340

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr. 1
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur chirurgischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

2. [] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00340

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9711636 A	03-04-1997	DE 19548913 A	03-07-1997
		DE 29620732 U	24-04-1997
		EP 0861044 A	02-09-1998
US 5413108 A	09-05-1995	KEINE	
EP 0512965 A	11-11-1992	CA 2042075 A	09-11-1992
		US 5507287 A	16-04-1996
		AT 140600 T	15-08-1996
		DE 69212382 D	29-08-1996
		JP 6054792 A	01-03-1992
		US 5769792 A	23-06-1998
DE 19612536 A	02-10-1997	EP 0805348 A	05-11-1997
		JP 10014857 A	20-01-1998